

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА

XLIX. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ ПИРИМИДИЛ-5-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Р. Г. МЕЛИК-ОГАНДЖАНЯН, В. Э. ХАЧАТРЯН, В. С. МИРЗОЯН, В. М. ОХИКЯН,
 Ж. С. МАНУКЯН, Дж. Г. АМИРАГОВ, А. В. КОСТАНЫАН и С. А. ПАПОЯН

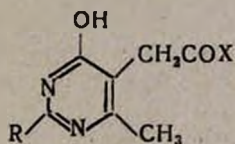
Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
 АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 22 V 1978

Синтезированы некоторые замещенные амиды 2-метил- и 2-(4-алкоксибензил)-4-оксипиридин-5-уксусных кислот. На примере N-метиламида 2-(4-метоксипиридин-5-уксусной кислоты показан возможный переход от монозамещенных амидов этих кислот к пирроло[2,3-d]пиридинам. Исследованы ПМР и масс-спектры, токсичность и противоопухолевая активность полученных соединений.

Рис. 2, табл. 2, библиограф. ссылок 8.

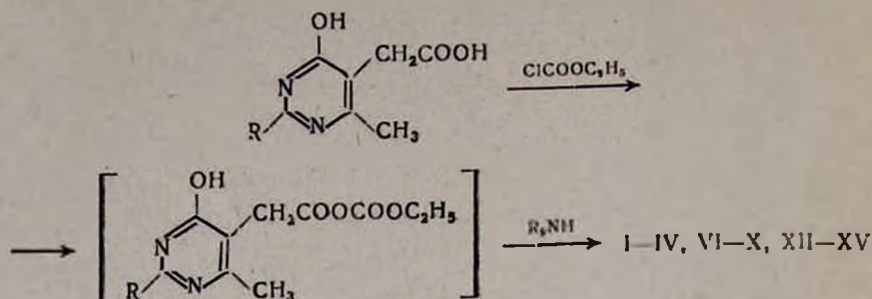
В продолжение исследований по синтезу новых антиметаболитов в ряду пиридинил-5-уксусных кислот [1] в настоящем сообщении описано получение замещенных амидов этих кислот общей формулы



- I. $R=CH_3$, $X=N(CH_3)_2$; II. $R=CH_3$, $X=N(C_2H_5)_2$; III. $R=CH_3$, $X=N(CH_3)_2$;
 IV. $R=CH_3$, $X=NC_4H_9O$; V. $n-CH_3OC_6H_4CH_2$, $X=NH_2$; VI. $n-CH_3OC_6H_4CH_2$,
 $X=NHCH_3$; VII. $R=n-CH_3OC_6H_4CH_2$, $X=N(CH_3)_2$; VIII. $R=n-CH_3OC_6H_4CH_2$,
 $X=N(C_2H_5)_2$; IX. $R=n-CH_3OC_6H_4CH_2$, $X=N(CH_3)_2$; X. $R=n-CH_3OC_6H_4CH_2$,
 $X=NC_4H_9O$; XI. $R=n-C_2H_5OC_6H_4CH_2$, $X=NH_2$; XII. $R=n-C_2H_5OC_6H_4CH_2$,
 $X=N(CH_3)_2$; XIII. $R=n-C_2H_5OC_6H_4CH_2$, $X=N(C_2H_5)_2$; XIV. $R=n-C_2H_5OC_6H_4CH_2$,
 $X=N(CH_3)_2$; XV. $R=n-C_2H_5OC_6H_4CH_2$, $X=NC_4H_9O$

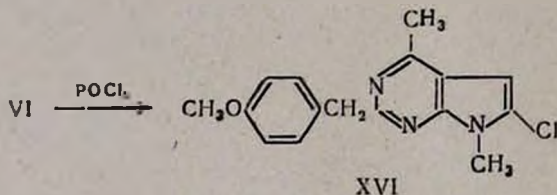
Незамещенные амиды (V, XI) получены нагреванием этиловых эфиров соответствующих пиридинил-5-уксусных кислот [1] в автоклаве с избытком метанольного раствора аммиака при 140—150°.

Установлено, что в вышеуказанных условиях замещенные амины не реагируют с этиловыми эфирами пиридинил-5-уксусных кислот. С целью синтеза замещенных амидов был выбран метод смешанных ангидридов [2] по схеме



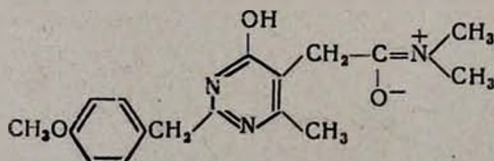
Вследствие неустойчивости промежуточных ангидридов они без выделения вводились в реакцию с различными алифатическими и циклическими аминами.

На примере N-метиламида 2-(4-метоксибензил)-4-окси-6-метилпиримидил-5-уксусной кислоты (VI) показан возможный переход от монозамещенных амидов этих кислот к пирроло[2,3-d]пиримидинам. Так, кипячением VI с избытком свежеперегнанной хлорокиси фосфора с 80% выходом получен 2-(4-метоксибензил)-4,7-диметил-6-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (XVI).



Строение I—XVI вытекает из пути их синтеза и подтверждается данными ПМР и масс-спектрометрии. Чистота проверена тонкослойной хроматографией на силуфолу UV-254.

В ПМР спектре VII (рис. 1) ароматические протоны образуют квартет (спиновая система АВ) с центром 6,98 м. д. Метильная группа в 6 положении пиримидинового ядра резонирует в области 2,34 м. д. Синглет в области 3,70 м. д. относится к протонам CH_3O -группы. Метиленовые протоны бензильного радикала и CH_2CO -группы проявляются в виде синглетов при 3,80 и 3,50 м. д., соответственно. Как видно из рис. 1, метильные протоны группы $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ магнитно неэквиваленты (синглеты при 2,92 и 3,10 м. д.), что дает основание предположить наличие цвиттерионной формы VII в хлороформном растворе при 25°.



Аналогичный случай заторможенного вращения вокруг амидной связи обнаружен и для других амидов [3, 4].

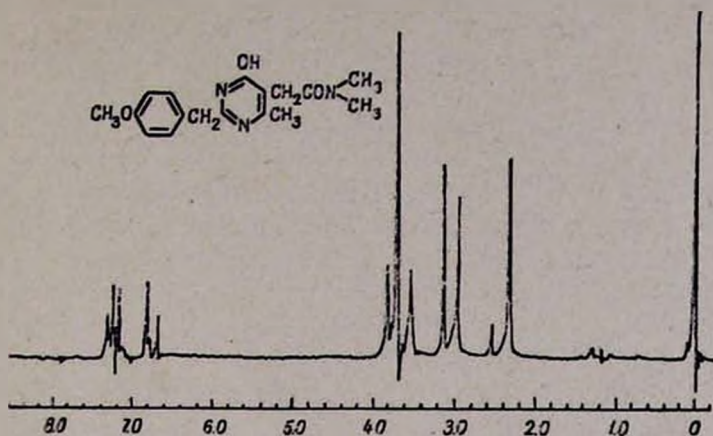


Рис. 1.

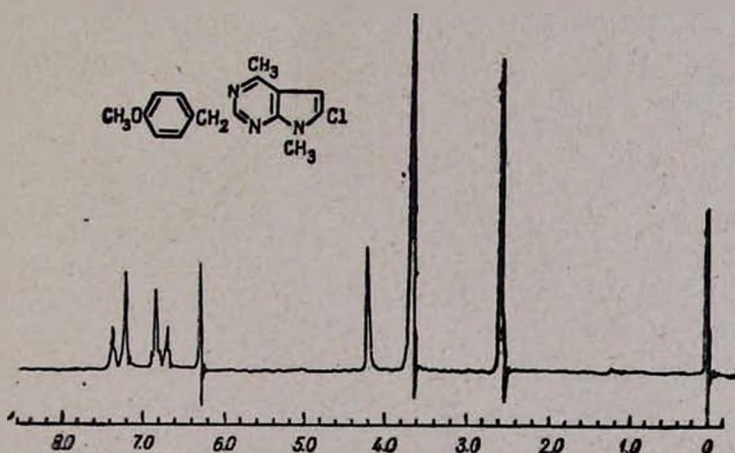


Рис. 2.

На рис. 2 приведен спектр XVI. В области 2,50—4,50 м. д. имеются четыре одиночных синглета, относящиеся к сигналам CH_3O -группы (2,58 м. д.), метильным протонам в 4-положении пиримидинового ядра, N-метильным протонам (3,60 и 3,66 м. д., соответственно) и метиленовым протонам метоксибензильного радикала (4,20 м. д.). Синглет протона в 5 положении пирролопиримидиновой системы резонирует в области 6,24 м. д.

Масс-спектрометрические данные соединений I, V—VII, XIV, XVI приведены в табл. 1, из которой видно, что наряду с пиками молекулярных ионов средней интенсивности присутствует ряд пиков характеристических ионов. Наиболее интенсивные пики образуются при разрыве $\text{CH}_2\text{—COX}$ связи с образованием перегруппировочного иона $[\text{M—COX}]^+$.

Токсичность и противоопухолевая активность (саркома-45) испытуемых соединений определены на мышах и крысах [5]. Полученные данные

подвергнуты обработке методом вариационной статистики [6]. Эти соединения относительно малотоксичны, за исключением V, который оказался в 8—10 раз токсичней остальных. Так, ЛД₁₀₀ I—IV в среднем составляет 2500 мг/кг. При замене мегильной группы в 2 положении пиримидинового ядра алкоксибензильным радикалом токсичность несколько понижается. Гетероциклические амиды пиримидил-5-уксусных кислот менее токсичны, чем алифатические.

Испытанные вещества почти не обладают противоопухолевой активностью в отношении саркомы-45.

Экспериментальная часть

ПМР спектры сняты на приборе «Варнан Т-60» с рабочей частотой 60 МГц. Спектры соединений VII и XVI получены в стандартных условиях (7% растворы в дейтерохлороформе). Внутренним эталоном служил ТМС. Масс-спектры сняты на приборе МХ-1303 с прямым вводом образца в ионный источник.

Таблица 1

Соединение	М а с с - с п е к т р ы
I	210 (4)*, 206 (33), 165 (10), 164 (32), 139 (24), 138 (100), 137 (60), 136 (24), 110 (8), 109 (16), 97 (7), 96 (16), 95 (16), 72 (32), 69 (26)
V	288 (16), 287 (38), 271 (16), 270 (28), 269 (12), 244 (28), 243 (100), 242 (18), 137 (10), 136 (54), 122 (14), 121 (30), 109 (10), 108 (53), 97 (14), 96 (97)
VI	316 (14), 314 (72), 272 (14), 271 (27), 270 (70), 249 (28), 248 (14), 246 (16), 244 (28), 243 (56), 242 (14), 231 (14), 229 (22), 220 (14), 219 (56), 218 (2), 217 (14), 139 (2), 138 (6), 126 (14), 125 (15), 122 (6), 121 (61), 109 (15), 97 (7), 96 (12), 98 (8), 86 (84), 72 (9), 71 (14), 69 (10), 61 (100), 60 (15), 59 (42), 58 (42)
VII	302 (17), 301 (66), 271 (3), 270 (24), 245 (24), 244 (100), 243 (50), 242 (8), 229 (10), 136 (14), 221 (8), 108 (6), 97 (3), 96 (8), 95 (4), 72 (2), 65 (5), 57 (11), 55 (8)
XIV	370 (4), 369 (22), 285 (2), 284 (22), 258 (10), 266 (8), 230 (24), 136 (10), 137 (4), 125 (6), 124 (10), 123 (6), 111 (11), 110 (6), 97 (14), 96 (18), 95 (10), 86 (14), 85 (16), 84 (100), 83 (12), 82 (16), 81 (31), 71 (18), 70 (28), 69 (12), 57 (71), 56 (62)
XV	372 (14), 371 (70), 286 (10), 285 (76), 284 (90), 258 (10), 257 (6), 256 (4), 229 (1), 137 (1), 127 (1), 125 (1), 111 (4), 101 (8), 97 (8), 96 (11), 95 (4), 87 (12), 86 (100), 71 (14), 69 (6), 58 (16), 57 (60), 56 (14), 55 (6),
XVI	303 (56), 302 (44), 301 (100), 300 (44), 288 (44), 287 (32), 286 (88), 285 (8), 271 (14), 260 (12), 259 (8), 258 (66), 297 (8), 256 (13), 245 (4), 244 (3), 243 (21), 342 (23), 151 (7), 150 (23), 149 (5), 122 (9), 121 (45), 108 (14), 97 (3), 91 (10), 78 (44), 77 (22), 71 (8), 69 (4), 64 (8), 57 (20), 55 (8),

* Цифры перед скобками обозначают массу ионов, а в скобках — интенсивности пиков в %, от интенсивности максимального пика.

Дизамещенные амиды 2-метил- и 2-(4-алкоксибензил)-4-окси-6-метилпириимидил-5-уксусных кислот (I—IV, VI—X, XII—XV). Смесь 0,02 моля соответствующей пириимидил-5-уксусной кислоты, 3 мл (0,02 моля) триэтиламина и 100 мл ацетонитрила охлаждают при перемешивании до -10° и добавляют 2 мл (0,02 моля) этилового эфира хлормуравьиной кислоты. После 5—7-минутного перемешивания при этой температуре прибавляют 0,03 моля соответствующего амина в 10 мл тетрагидрофурана, перемешивают 2 часа при комнатной температуре и отгоняют растворитель. Остаток растворяют в 100 мл хлороформа, хлороформный слой промывают 10% водным раствором аммиака и сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя к остатку добавляют эфир и отфильтровывают полученные кристаллы (перекристаллизация из этанола) (табл. 2).

Амиды 2-(4-алкоксибензил)-4-окси-6-метилпириимидил-5-уксусных кислот (V, XI). В стальной автоклав емкостью 100 мл загружают 0,02 моля этилового эфира пириимидил-5-уксусной кислоты, 50 мл метанольного раствора аммиака (содержащего 0,025—0,03 моля аммиака) и нагревают смесь при $140-150^{\circ}$ 8—10 час. Затем отгоняют растворитель, к остатку добавляют 25 мл хлороформа и отфильтровывают полученные кристаллы (перекристаллизация из этанола) (табл. 2).

Таблица 2

Производные амидов пириимидил-5-уксусных кислот I—XV

Соедине- ние	Выход, %	Т. п.л., °C	R _f	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	N	C	H	N
I	57	200—201	0,37	57,16	7,10	19,82	57,40	7,23	20,08
II	60	156—157	0,34	60,43	8,35	17,83	60,74	8,07	17,71
III	62	191—192	0,28	62,42	7,68	16,50	62,63	7,68	16,85
IV	52	185—186	0,39	57,50	6,80	17,01	57,36	6,82	16,72
V	88	261—262	0,52	62,60	6,10	14,33	62,70	5,97	14,62
VI	51	244—245	0,50	63,60	6,36	13,95	63,77	6,21	14,08
VII	55	178—179	0,38	64,92	7,02	12,92	64,74	6,71	13,32
VIII	52	134—135	0,35	66,74	7,60	12,11	66,45	7,34	12,14
IX	64	188—189	0,30	67,58	6,90	12,06	67,58	7,00	11,82
X	70	230—231	0,40	64,08	6,73	11,57	63,85	6,50	11,76
XI	81	251—252	0,47	63,42	6,43	13,90	63,78	6,35	13,94
XII	61	166—167	0,33	65,35	7,23	13,00	65,63	7,04	12,76
XIII	74	122—123	0,29	67,44	7,38	12,01	67,20	7,61	11,76
XIV	54	182—183	0,24	68,54	7,66	11,65	68,27	7,37	11,37
XV	57	215—216	0,36	64,39	6,63	11,20	64,67	6,87	11,31

* Хроматография на силуфол в системе вода—метанол, 4:1. Проявление в УФ свете.

2-(4-Метоксibenзил)-4,7-диметил-6-хлорпирроло[2,3-d]пиримидин (XVI). Смесь 3 г (0,01 моля) VI и 50 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора кипятят 1 час, затем отгоняют избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают в водный раствор аммиака (ледяной) и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,6 г (85,6%), т. пл. 108—109°. Молекулярный вес, определенный масс-спектрометрически, равен 301. Найдено %: С 63,42; Н 5,71; N 13,61; Cl 12,02. $C_{18}H_{18}N_4OCl$. Вычислено %: С 63,68; Н 5,34; N 13,93; Cl 11,75. R_f 0,60. Хроматография в системе эфир—хлороформ, 4 : 1. Проявление в УФ свете.

ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐ

XLIX. ՄԻ ՇԱՐՔ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆ-5-ՔԱՑԱԿԱԹՔՎԻ ՑԵՂԱԿԱԿԱԾ ԱՄԴԻՆԵՐԻ ՈՒՆԹԵՋԸ ԵՎ ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ռ. Գ. ՄԵԼԻԿ-ՕԶԱՆՋԱՆՅԱՆ, Վ. Է. ԿԽԱՏՐՅԱՆ, Վ. Ս. ՄԻՐՉՈՅԱՆ,
Վ. Մ. ՕՂԻԿԱՆ, Ժ. Ս. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Զ. Գ. ԱՄԻՐԱԳՈՎ
Ա. Վ. ԿՈՍՏԱՆՅԱՆ և Ս. Ա. ՊԱՊՈՅԱՆ

Հակառուցքային հատկությունները ուսումնասիրելու նպատակով սինթեզված են մի շարք 2-մեթիլ- և 2-(4-ալկոքսիբենզիլ)-4-օքսի-6-մեթիլպիրիմիդիլ-5-քացախաթթվի տեղակալված ամիդներ: Ուսումնասիրված են ստացված նյութերի ՊՄՌ, մասս-սպեկտրները և կենսաբանական հատկությունները:

PYRIMIDINE DERIVATIVES

XLIX. SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF SEVERAL SUBSTITUTED PYRIMIDYL-5-ACETAMIDES

R. G. MELIK-OHANJANIAN, V. E. KHACHATRIAN, V. S. MIRZOYAN,
V. M. OGHKAIN, Zh. S. MANUKIAN, J. G. AMIRAGOV, A. V. KOSTANIAN
and S. A. PAPOYAN

Substituted 2-methyl and 2-(4-alkoxybenzyl)-4-hydroxy-6-methyl-pyrimidyl-5-acetamides have been synthesized with the purpose of investigating their antitumour activity. PMR, mass spectra and the biological properties of the obtained compounds have been studied.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Р. Г. Мелик-Оганджян, В. Э. Хачатрян, Р. Г. Мирзоян, Б. Т. Гарибджанян, Г. М. Степанян, А. А. Ароян, Хим. фарм. ж., 11, 16 (1977).
2. Пат. США. № 3, 311, 628; [С. А., 67, 64432 (1967)].
3. Л. Паулинг, Природа химической связи, Госхимиздат, 1947.
4. М. Т. Rogers, Woodbrey, J. Phys. Chem., 66, 540 (1962).
5. В. А. Чернов, Методы экспериментальной химиотерапии, М., 1971, стр. 357.
6. В. А. Ойвин, Патологическая физиология и экспериментальная терапия, М., 1960.